

Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre las lesiones histológicas de la mucosa gástrica a lo largo de 18 meses

J. P. Gisbert, M. Blanco y J. M. Pajares

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Objetivo. Evaluar el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre las lesiones anatomopatológicas de la mucosa gástrica a lo largo de un periodo de 18 meses.

Métodos. Se estudiaron prospectivamente 122 pacientes con úlcera duodenal infectados por *H. pylori*. Se administró aleatoriamente ranitidina sola, ranitidina junto con antibióticos o bismuto junto con antibióticos. Se realizó una endoscopia a los 3, 6, 12 y 18 meses. Se emplearon las tinciones de hematoxilina-eosina, Giemsa y Warthin-Starry. Las lesiones histológicas se clasificaron según la siguiente puntuación: normal (0); gastritis crónica (GC) superficial: leve (0,5), moderada (1) y grave (1,5); GC atrófica: leve (2), moderada (3) y grave (4); metaplasia intestinal: ausencia (0), leve (1), moderada (2) y grave (3). La actividad inflamatoria aguda (GC activa) se clasificó de 0 a 3 (ausencia, leve, moderada, grave) con respecto a densidad inflamatoria en la lámina propia, densidad de polimorfonucleares en la lámina propia, densidad de polimorfonucleares intraepiteliales y erosiones superficiales.

Resultados. Se logró la erradicación de *H. pylori* en el 31% de los pacientes (0% en el grupo de ranitidina sola y 48% en aquellos que recibieron antibióticos). La puntuación correspondiente a la GC descendió progresivamente tras la erradicación de *H. pylori*, con unos valores medios, respectivamente, en los meses 0, 3, 6, 12 y 18, de: $2,1 \pm 1,3$, $1,98 \pm 1,4$, $1,73 \pm 1,6$, $1,43 \pm 1,9$ y $1,38 \pm 1,9$ ($p < 0,0001$). La puntuación correspondiente a la GC activa mejoró también de forma progresiva tras la erradicación: $7,82 \pm 1,2$, $2,51 \pm 0,7$, $1,24 \pm 0,6$, $0,45 \pm 1,6$ y $0,12 \pm 0,5$ ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se observaron cambios en la atrofia ni en la metaplasia intestinal.

Conclusiones. La erradicación de *H. pylori* se asocia con una mejoría histológica de la mucosa gástrica que, aunque comienza a producirse ya en un momento precoz, continúa a lo largo de 18 meses después del tratamiento. La mejoría del componente inflamatorio global es lenta y progresiva, mientras que el componente agudo de la gastritis experimenta una mejoría precoz más acusada, que se objetiva en el período inmediatamente posterior a la obtención de la erradicación. Sin embargo, la desaparición de *H. pylori* no se sigue de una mejoría de la atrofia ni de la metaplasia intestinal.

PALABRAS CLAVE: diagnóstico, erradicación, gastritis, *Helicobacter pylori*, histología, tratamiento, úlcera duodenal.

Effect of *Helicobacter pylori* eradication on histologic lesions of gastric mucosa.

An 18-month follow-up study

Objective. To evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on pathologic lesions over the gastric mucosa during an 18-month follow-up period.

Patients and methods. A total of 122 duodenal ulcer patients infected with *H. pylori* were prospectively studied. Patients were randomized to receive: ranitidine alone, ranitidine plus antibiotics, or bismuth plus antibiotics. An endoscopy was performed at 3, 6, 12 and 18 months. Haematoxylin-eosin, Giemsa, and Warthin-Starry staining methods were used. Histologic lesions were classified according to the following score: normal (0); superficial chronic gastritis (CG): mild (0.5), moderate (1) and severe (1.5); atrophic CG: mild (2), moderate (3) and severe (4); intestinal metaplasia: absence (0), mild (1), moderate (2) and severe (3). The acute inflammatory activity (active CG) was scored from 0 to 3 (absence, mild, moderate, severe) regarding: inflammatory density in the lamina propria, density of polymorphonuclear leukocytes in the lamina propria, density of intra-epithelial polymorphonuclear leukocytes and superficial erosions.

Results. *H. pylori* eradication was achieved in 31% of patients (0% in the group of ranitidine alone and 48% in patients who received antibiotics). The score corresponding to CG declined progressively after *H. pylori* eradication, with average values of 2.1 ± 1.3 , 1.98 ± 1.4 , 1.73 ± 1.6 , 1.43 ± 1.9 and 1.38 ± 1.9 ($p < 0.0001$) at 0, 3, 6, 12 and 18 months, respectively. The corresponding score for active CG also improved progressively after eradication: 7.82 ± 1.2 , 2.51 ± 0.7 , 1.24 ± 0.6 , 0.45 ± 1.6 and 0.12 ± 0.5 ($p < 0.0001$). Nevertheless, no changes were observed regarding atrophy or intestinal metaplasia conditions.

Conclusions. *H. pylori* eradication is associated with a histologic improvement of gastric mucosa. It begins early and continues for the 18 months after therapy. The improvement in the overall inflammatory component is slow and progressive. In contrast, improvement of the acute component in gastritis is more marked early, and is observed immediately after eradication. Nevertheless, *H. pylori* eradication is not followed by an improvement in atrophy or intestinal metaplasia.

KEY WORDS: Diagnosis, duodenal ulcer, eradication, gastritis, *Helicobacter pylori*, histology, therapy.

(Rev Clin Esp 2000; 200:480-484)

Correspondencia: J. P. Gisbert.
C./ Playa de Mojácar, 29.
Urbanización Bonanza.
28669 Boadilla del Monte (Madrid).

Aceptado para su publicación el 6 de abril de 2000.

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) representa la causa fundamental de gastritis crónica (GC), especialmente de su variedad activa, lesión que

está presente en la práctica totalidad de los pacientes con úlcera duodenal¹⁻⁴. Disponemos de una serie de datos que apoyan el papel patogénico directo de *H. pylori* en la GC⁵, entre los que destacan la estrecha relación entre la infección y la presencia de un infiltrado inflamatorio, y la correlación existente entre la erradicación del microorganismo y la resolución de dicha gastritis⁶.

Así, numerosos estudios han demostrado una mejora histológica de la mucosa gástrica tras la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, la evolución de la gastritis a largo plazo ha sido mucho menos estudiada, por lo que nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre las lesiones anatomopatológicas de la mucosa gástrica a lo largo de un período de 18 meses.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se estudiaron prospectivamente 135 pacientes consecutivos que tras la realización de una gastroscopia fueron diagnosticados de úlcera duodenal activa e infección por *H. pylori*. Se consideró criterio de exclusión la administración previa de tratamiento erradicador de *H. pylori*, la cirugía gástrica y la presencia de enfermedades asociadas (hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca o respiratoria, insuficiencia renal, diabetes, enfermedades tumorales o cualquier trastorno de la coagulación). Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes y el estudio fue aprobado por la Comisión de Ensayos Clínicos del hospital.

Métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori*

Durante la endoscopia diagnóstica se obtuvieron dos biopsias del antro gástrico que fueron procesadas para su estudio con las tinciones de hematoxilina-eosina, Giemsa y Warthin-Starry. Se tomó también una muestra de antro para la realización de la prueba rápida de la ureasa utilizando el CLOtest (Delta West Ltd, Canning Vale, Western Australia), considerándose positivo si el cambio de color se evidenciaba en 24 horas. Por último, una biopsia de antro fue remitida para cultivo (agar Columbia suplementado con sangre de caballo y suplemento selectivo Skirrow; Oxoid Ltd, London, England). Se consideró infectado un paciente cuando se detectó *H. pylori* mediante la histología y la prueba rápida de la ureasa (ambos positivos) o cuando el microorganismo se aisló en el cultivo.

Métodos diagnósticos de las lesiones histológicas gástricas

Durante la endoscopia inicial se obtuvieron dos muestras del antro gástrico para su estudio anatomopatológico, que fueron fijadas en formaldehído al 10% y posteriormente incluidas en parafina según procedimientos estándar. Para el diagnóstico histológico se emplearon las tinciones de hematoxilina-eosina, Giemsa y Warthin-Starry. Las lesiones mucosas (gastritis) se clasificaron según los principios propuestos por Kekki et al⁷ mediante la siguiente puntuación: normal (0); GC superficial: leve (0,5), moderada (1) y grave (1,5); GC atrófica: leve (2), moderada (3) y grave (4); metaplasia intestinal: ausencia (0), leve (1), moderada (2) y grave (3). La ac-

tividad inflamatoria aguda (GC activa) se clasificó de 0 a 3 (ausencia, leve, moderada y grave) con respecto a densidad inflamatoria en lámina *propria*, densidad de polimorfonucleares en la lámina *propria*, densidad de polimorfonucleares intraepiteliales y erosiones superficiales.

Tratamiento

Se administraron tres tratamientos asignados aleatoriamente: a) ranitidina, 300 mg/día durante ocho semanas (45 pacientes); b) ranitidina, 300 mg/día junto con antibióticos (amoxicilina, 500 mg/8 h, y metronidazol, 500 mg/12 h, ambos durante dos semanas) (45 pacientes), y c) subcitrate de bismuto coloidal, 120 mg/6 h durante ocho semanas junto con antibióticos (amoxicilina, 500 mg/8 h, y metronidazol, 500 mg/12 h, ambos durante dos semanas) (45 pacientes).

Seguimiento

A los tres meses de iniciar el protocolo (esto es, un mes después de completar el tratamiento) se llevó a cabo una segunda endoscopia y se obtuvieron dos biopsias de antro para su estudio histológico y otras dos para cultivo, evaluándose la erradicación de *H. pylori* (definida como la ausencia del microorganismo por todos los métodos diagnósticos). Para estudiar la evolución de las lesiones histológicas se realizó una nueva endoscopia a los 6, 12 y 18 meses, obteniéndose biopsias para su estudio mediante histología de modo semejante al descrito. Tanto el endoscopista como el patólogo y el microbiólogo desconocían el tratamiento administrado e ignoraban el resultado (*H. pylori*) de los otros métodos diagnósticos.

Estudio estadístico

En las variables categóricas se calculó el intervalo de confianza al 95%. En las variables cuantitativas (puntuación de la gastritis) se calculó la media aritmética y la desviación estándar. Para la comparación de distribuciones se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, que demostró que los valores de puntuación de la gastritis no seguían una distribución normal. Por ello, para la comparación de medias en los distintos momentos evolutivos se utilizó una prueba no paramétrica, la prueba de Friedman para muestras apareadas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron inicialmente en el estudio 135 pacientes, con un rango de edad que osciló entre los 18 y los 65 años, siendo el 79% varones. De los 135 pacientes, 125 acudieron al control de los tres meses para confirmar la erradicación de *H. pylori*, por lo que durante este período hubo diez pérdidas (cuatro en el grupo que recibió ranitidina más antibióticos y seis en el grupo tratado con bismuto y antibióticos). Finalmente, 122 pacientes completaron el seguimiento de los 18 meses (tres pérdidas más), grupo sobre el que se han realizado los cálculos estadísticos de la evolución histológica.

Al inicio del estudio todos los pacientes tenían lesiones de GC en el antro; el 62% sufría una GC superficial (9% leve, 51% moderada y 40% grave), mientras que en el 38% restante se identificó una GC atrófica

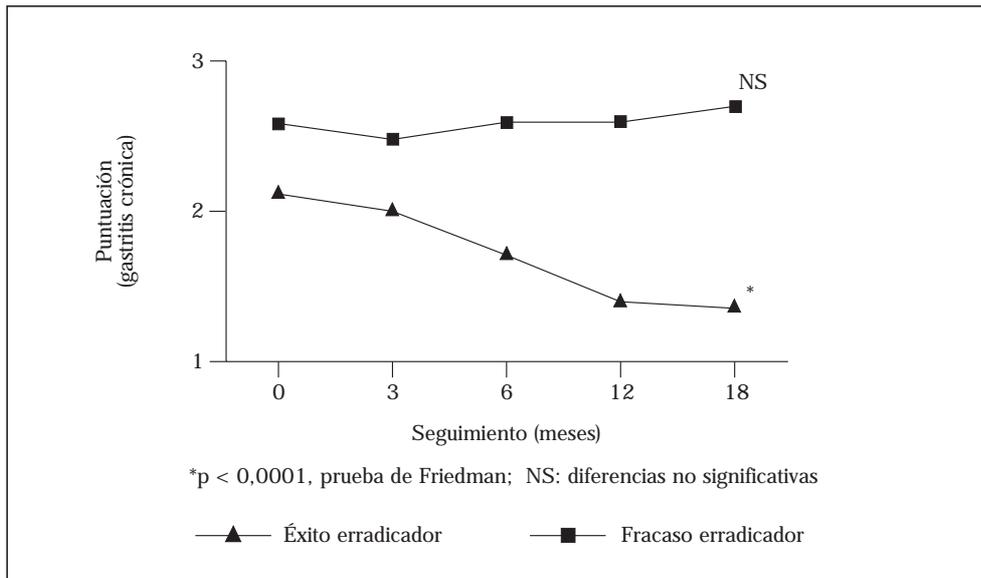


Fig. 1. Evolución de las lesiones histológicas indicativas de gastritis crónica a lo largo de 18 meses en función del éxito o fracaso erradicador de *H. pylori*.

(54% leve, 33% moderada y 13% grave). Asimismo, el 15% de los pacientes tenía lesiones indicativas de metaplasia intestinal (40% leve, 50% moderada y 10% grave).

La erradicación de *H. pylori* se logró globalmente en el 31% (IC 95%: 23%-39%) de los pacientes. La tasa de erradicación obtenida con los distintos tratamientos fue: ranitidina sola (0%; 0%-8%), ranitidina más antibióticos (23%; 12%-38%) y bismuto más antibióticos (76%; 61%-87%).

Como se muestra en la figura 1, la puntuación correspondiente a la GC descendió progresivamente tras la erradicación del *H. pylori*, con unos valores medios (\pm desviación estándar), respectivamente, en los meses 0, 3, 6, 12 y 18, de: $2,1 \pm 1,3$, $1,98 \pm 1,4$, $1,73 \pm 1,6$, $1,43 \pm 1,9$ y $1,38 \pm 1,9$ ($p < 0,0001$; F de Friedman: 64). Como puede observarse en la figura 2 la puntuación correspondiente a la GC activa mejoró

también de forma progresiva tras la erradicación: $7,82 \pm 1$, $2,51 \pm 0,7$, $1,24 \pm 0,6$, $0,45 \pm 1,6$ y $0,12 \pm 0,5$ ($p < 0,0001$; F: 122). En los pacientes infectados por *H. pylori* después del tratamiento no se demostró cambio alguno en la GC (fig. 1), aunque la GC activa mejoró inicialmente ($6,97 \pm 1,2$ y $5,04 \pm 1,3$, respectivamente, en los meses 0 y 3; $p < 0,0001$), para recuperar los valores iniciales a los seis meses ($6,47 \pm 1,1$) (fig. 2).

La puntuación correspondiente a la GC atrófica no se modificó tras la erradicación de *H. pylori*, con unos valores medios, respectivamente, en los meses 0, 3, 6, 12 y 18, de $3,6 \pm 0,5$, $3,6 \pm 0,5$, $3,6 \pm 0,5$, $3,7 \pm 0,5$ y $3,6 \pm 0,5$. Del mismo modo, la desaparición de *H. pylori* tampoco se asoció con cambios significativos en las lesiones de metaplasia intestinal, cuyos valores respectivos fueron de $1,7 \pm 0,6$, $1,7 \pm 0,6$, $1,7 \pm 0,6$, $1,8 \pm 0,6$ y $1,7 \pm 0,6$.

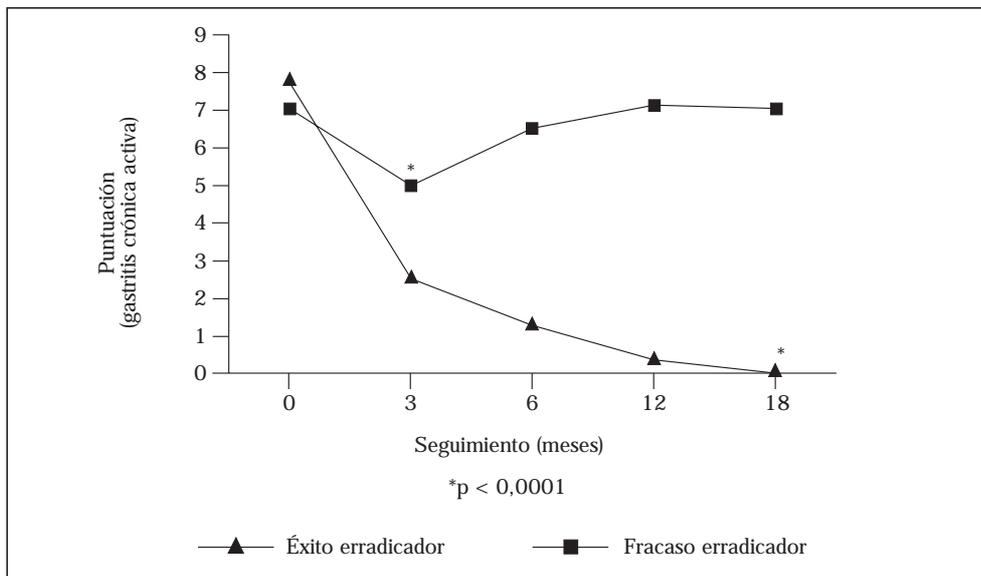


Fig. 2. Evolución de las lesiones histológicas indicativas de gastritis crónica activa a lo largo de 18 meses en función del éxito o fracaso erradicador de *H. pylori*.

Discusión

Aunque numerosos estudios han demostrado una mejoría histológica de la mucosa gástrica tras la erradicación de *H. pylori*, la mayoría de éstos ha incluido un reducido número de pacientes y ha limitado la valoración de la evolución histológica al momento inmediatamente posterior a la erradicación del microorganismo, siendo excepcionales los seguimientos de más de 6 meses. En el presente estudio hemos llevado a cabo un seguimiento a lo largo de los 18 meses siguientes a la administración del tratamiento erradicador en un grupo numeroso (135 pacientes) de ulceros duodenales y hemos confirmado que las lesiones histológicas indicativas de GC mejoran tras la desaparición de *H. pylori*. Como puede observarse en la figura 1 dicha mejoría fue lenta y progresiva a lo largo de los 18 meses, si bien al año prácticamente alcanzó una meseta.

El ritmo de la mejoría de las lesiones histológicas indicativas de GC activa tras la erradicación de *H. pylori* fue distinto. Como se aprecia en la figura 2 se constató una disminución muy acusada en la puntuación de GC activa inmediatamente después de conseguir la erradicación de *H. pylori* para posteriormente continuar con una mejoría progresiva y normalizarse por completo a los 18 meses.

La evolución de las lesiones histológicas tras la erradicación del *H. pylori* ha sido evaluada por diversos autores, aunque con un seguimiento igual o menor de un año en casi todos los casos⁸⁻¹¹. Así, en un estudio realizado por Valle et al⁹ sobre los cambios histológicos ocurridos tras la erradicación de *H. pylori* a lo largo de un año se comprobó que al cabo de seis meses las biopsias obtenidas el cuerpo gástrico eran histológicamente normales en el 85% de los pacientes; sin embargo, la mejoría a nivel antral no fue tan evidente, existiendo aún un 85% de muestras con gastritis histológica, si bien éstas fueron clasificadas como leves. En este mismo trabajo, al estudiar el patrón de gastritis un año después de la erradicación, se observó que la mucosa del cuerpo gástrico era histológicamente normal en la totalidad de los pacientes, aunque en el antro aún persistían alteraciones, si bien leves, en un 44% de los casos. Finalmente, y en coincidencia con nuestros hallazgos, estos autores evidenciaron una mejoría histológica precoz al cabo de semanas en el componente agudo (neutrofilico) tras la erradicación, mientras que la mejoría en el componente crónico (mononuclear) se constató de forma más gradual, persistiendo dichas lesiones en el antro en el 85% de los casos al cabo de seis meses, e incluso en el 44% al cabo de un año (siempre clasificadas como de grado leve). Por su parte, Witteman et al¹⁰, en un estudio de un año de duración demuestran tras la erradicación de *H. pylori* un descenso en la puntuación media del componente inflamatorio de las biopsias antrales, desde 2,23 antes del tratamiento hasta 1,32 y 1,06, cinco semanas y un año después de éste, respectivamente. Estos autores demuestran una vez más que, sin embargo, el componente activo de la gastritis mejora rápidamente

(desde 1,41 antes del tratamiento hasta 0,13 inmediatamente tras la erradicación) y llega a desaparecer completamente al año. En este sentido, Genta et al¹¹ continúan visualizando lesiones indicativas de gastritis crónica un año después de haber administrado tratamiento erradicador.

Son muy pocos los estudios que han evaluado la progresión de las lesiones histológicas más allá del primer año tras la erradicación de *H. pylori*, como es el caso del presente trabajo. Un estudio con un prolongado seguimiento (entre dos y cuatro años) llevado a cabo muy recientemente demuestra que la infiltración polimorfonuclear desaparece rápidamente (a los dos meses) tras la erradicación de *H. pylori*, mientras que el componente mononuclear mejora más lentamente, siendo precisos cuatro años para alcanzar la normalidad histológica en la mayoría de los pacientes¹². Por último, el estudio con el seguimiento más prolongado que hemos identificado en la literatura incluye únicamente a 32 pacientes durante una media de 7,1 años y demuestra un marcado descenso tanto de las células inflamatorias de la lámina propia como de los neutrófilos intraepiteliales, así como un incremento de la mucinogénesis epitelial¹³.

Una pregunta que cabría plantearse es si la mejoría histológica es debida a la erradicación del microorganismo o meramente al efecto sobre la mucosa gástrica de los fármacos empleados. Así, el bismuto posee una variedad de efectos sobre la fisiología gástrica, aparte de su efecto bactericida frente a *H. pylori*¹⁴. Por tanto, cabría la posibilidad de que la mejoría histológica observada tras el tratamiento con bismuto no fuera debida, o al menos no exclusivamente, a la erradicación de *H. pylori*, sino más bien al efecto de dicho fármaco sobre la fisiología gástrica¹⁵. Sin embargo, en nuestros pacientes la mejoría anatomopatológica a largo plazo únicamente se observó en los casos en que se consiguió la erradicación, mientras que en aquellos en los que el germen persistía no se detectó modificación alguna, a pesar de que se empleara la misma pauta terapéutica (figs. 1 y 2). Asimismo, dicha mejoría también se constató tras utilizar una terapia erradicadora en la que no se incluía el bismuto. Finalmente, este efecto no se observó en los pacientes que fueron tratados con fármacos que no erradican el microorganismo, como la ranitidina de forma aislada, hecho descrito por otros autores¹⁶. No obstante, en los pacientes infectados por *H. pylori* después del tratamiento se demostró una mejoría inicial (a los tres meses) de la GC activa, aunque posteriormente, a los seis meses, las lesiones histológicas retornaron a sus valores iniciales (fig. 2). Esto se debe probablemente a un «aclaramiento» transitorio de la infección tras el tratamiento antibiótico, a pesar de no haberse alcanzado la «erradicación» definitiva (definida como la ausencia de *H. pylori* al menos cuatro semanas después de haber finalizado el tratamiento).

Por último, la desaparición de *H. pylori* en el presente estudio no se siguió de una mejoría en las lesiones de atrofia ni de metaplasia intestinal, hecho que concuerda con la experiencia de algunos auto-

res^{10,17,18}, si bien otros llegan a conclusiones opuestas^{19,20}. En todo caso es preciso tener presente que los estudios que sí demuestran dicha regresión pueden traducir sencillamente un error de muestreo al obtener las biopsias gástricas, lo que podría explicar, al menos en parte, las mencionadas discrepancias^{21,22}.

En resumen, la conclusión del presente estudio es que la erradicación de *H. pylori* se asocia con una mejoría histológica de la mucosa gástrica que, aunque comienza a producirse ya en un momento precoz, continúa a lo largo de 18 meses después del tratamiento. La mejoría del componente inflamatorio global es lenta y progresiva, mientras que el componente agudo de la gastritis experimenta una mejoría precoz más acusada, que se objetiva en el período inmediatamente posterior a la obtención de la erradicación. Sin embargo, la desaparición de *H. pylori* no se sigue de una mejoría de la atrofia ni de la metaplasia intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96:615-625.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i:1.311-1.314.
- McNulty CAM, Watson DM. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet* 1984; i:1.068-1.073.
- Steer H. The gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol* 1985; 146:355-362.
- Tygart NGJ, Lee A, Graham DY, Nixon MF, Rokkas T. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Int* 1993; 6:76-81.
- Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. ¿Por qué, cuándo y cómo tratar la infección por *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal? *Rev Clin Esp* 1996; 196:610-621.
- Kekki M, Siurala M, Varis K, Sipponen P, Sistonen P, Nevanlinna HR. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (suppl 141):1-28.
- Rauws EAJ, Lagenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: a prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94:33-40.
- Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kusonen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*: a morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1.057-1.065.
- Wittman EM, Mravunac M, Bexch MJ, et al. Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995; 48:250-256.
- Genta RM, Ginger ML, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1993; 6:281-289.
- Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, et al. Two-to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188:24-29.
- Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJ, Marshall BJ, Collins BJ. Long-term follow-up of gastric histology after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11:670-673.
- Lomas RW, Smith L. Medical treatment of peptic ulcer disease. *Current Op Gastroenterol* 1992; 8:934-938.
- Beardshall K, Moss S, Gill J, Levi S, Ghosh P, Playford RJ, Calam J. Suppression of *H. pylori* reduces gastrin releasing peptide stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients. *Gut* 1992; 33:601-605.
- Forrest JAH, Fettes MR, McLoughlin GP, Heading RC. Effect of long-term cimetidine on gastric acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying. *Gut* 1979; 20:404-407.
- Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3:236-240.
- Jaskiewicz K, Louw JA, Marks IN. Long-term histological consequences of suppression/eradication of *Helicobacter pylori* in antral mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:701-705.
- Borody TJ, Andrews P, Jankiewicz E, Ferch N, Carroll M. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1.266-1.268.
- Tucci A, Poli L, Tosetti C, et al. Reversal of fundic atrophy after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1988; 93:1.425-1.431.
- Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (suppl 1):71-88.
- Genta RM. Atrophy, metaplasia and dysplasia: are they reversible? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 (suppl 3):S324-325.